**Ирбесартан ФС**

**Ирбесартан**

**Irbesartanum Вводится впервые**

2-Бутил-3-{[2'-(1*H*-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}-1,3-диаза­спи­ро[4.4]нон-1-ен-4-он



|  |  |
| --- | --- |
| C25H28N6O | М.м. 428,5 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ирбесартана C25H28N6Oв пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Умерено растворим в метаноле, мало растворим в метиленхлориде, нерастворим в воде.

**Подлинность.**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца ирбесартана. Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец ирбесартана по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха при 60 °С и записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ирбесартана на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (раздел «Родственные примеси»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл смеси натрия гидроксида раствор 2 М—метанол 1:9 должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Азид.** Не более 0,001 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Фосфорная кислота разведенная 10 %—натрия гидроксида раствор 0,1 М 1:9.

*Подвижная фаз А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,5 г фосфорной кислоты концентрированной, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и фильтруют.

*Подвижная фаз Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в центрифужную пробирку вместимостью 10 мл, прибавляют 4,5 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течении 10 мин и охлаждают. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл фосфорной кислоты разведенной 10 % и интенсивно перемешивают. Раствор центрифугируют в течение 20 мин со скоростью 10000 об/мин и фильтруют надосадочный слой.

*Раствор стандартного образца азида натрия.* Около 25 мг (точная навеска) азида натрия помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца азида натрия и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка 1 | 4 × 3 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Колонка 2 | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 205 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 4,5 | 100 | 0 |
| 4,5 – 5 | 100→50 | 0→50 |
| 5 – 10 | 50 | 50 |
| 10 – 10,5 | 50→100 | 50→0 |
| 10,5 – 25 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца азида натрия и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Азид – 1 (около 5 мин).

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца азида натрия:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) азида должен быть от 0,8 до 2,5;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика азида должно быть не более 10,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику азида, должна составлять не менее 800 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ирбесартана должно быть не менее 10.

Содержание азида в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика азида на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика азида на хроматограмме раствора стандартного образца азида натрия; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца азида натрия, мг; |
|  | *a1* | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | **−** | содержание азида натрия в стандартном образце азида натрия, %; |
|  | *42,02* | **−** | молекулярная масса азида; |
|  | *65,01* | **−** | молекулярная масса азида натрия. |

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 5,5 мл фосфорной кислоты концентрированной в воде, доводят значение рН до 3,20±0,05 триэтиламином, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаз (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 380:620.

*Испытуемый раствор.* Около 10 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 2 мг стандартного образца ирбесартана и около 2 мг стандартного образца ирбесартана примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объем раствора метанолом до метки.

Примечание.

Примесь А: 1-Пропанамидо-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил}циклопентан-1-карбоксамид, CAS 748812-53-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 30 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способностихроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Ирбесартан – 1 (около 14,4 мин); примесь А – около 0,74.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способностихроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и ирбесартана должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) ирбесартана должен быть не более 2,0;

˗ *относительное стандартное отклонение* площади пика ирбесартана должно быть не более 5,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику ирбесартана, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика ирбесартана должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

˗ площадь пика примеси А не должна превышать 1,5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

˗ площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

˗ суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

Не учитывают пики со временем удерживания менее 4 мин и пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**.В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,85 мг ирбесартана C25H28N6O.

**Хранение**. В защищенном от света месте.